

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Juli 2003 (03.07.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/053434 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/4168,
31/4184, A61P 11/00, 25/00, 33/14, 43/00, C07D 233/50,
235/02, 235/30

Strasse 7, 65719 Hofheim (DE). **HOFMEISTER, Armin**;
Pfaugasse 16, 55276 Oppenheim (DE). **WIRTH, Klaus**;
Robert-Schumann-Ring 104, 65830 Krefeld (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/13921

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Dezember 2002 (09.12.2002)

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Einreichungssprache: Deutsch
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 63 239.8 21. Dezember 2001 (21.12.2001) DE
(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(72) Erfinder: HEINELT, Uwe; Mosbacher Strasse 54, 65187
Wiesbaden (DE). LANG, Hans-Jochen; Rüdesheimer

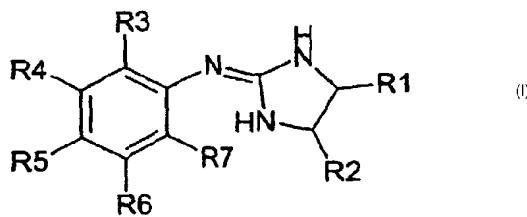
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED IMIDAZOLIDINES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, USE THEREOF AS A DRUG
OR FOR DIAGNOSIS, AND DRUG CONTAINING SUBSTITUTED IMIDAZOLIDINES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE IMIDAZOLIDINE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG, IHRE VERWENDUNG
ALS MEDIKAMENT ODER DIAGNOSTIKUM SOWIE ENTHALTENDES MEDIKAMENT



(57) Abstract: The invention relates to new imidazolidine-type compounds of formula (I) in which R1 to R7 have the meanings disclosed in the claims. Said compounds represent potent inhibitors of sodium/hydrogen exchanger (NHE), particularly NHE. These novel compounds are used to produce a drug for the therapy or prophylaxis of the central nervous system, lipometabolism, infestations by ectoparasites, dysfunctions of the gall and for improving respiratory drive. The inventive compounds are therefore used for the therapy of respiratory conditions in the following clinical states and diseases: malfunctioning central

respiratory drive (e.g. sleep apnoea, sudden infant death, postoperative hypoxia), muscle-related breathing disturbances, breathing disturbances following long-term respiration, breathing disturbances when adapting to high mountain areas, obstructive sleep apnoea and a mixed type of sleep apnoea, acute and chronic lung diseases with hypoxia and hypercapnia. Said compounds also increase the muscle tone in the upper respiratory tract so as to suppress snoring.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Verbindungen vom Typ der Imidazolidine der Formel I, (I) worin R1 bis R7 die in den Ansprüchen wiedergegebenen Bedeutungen haben. Sie darstellen potente Inhibitoren des Natrium-/Wasserstoff-Austauschers (NHE), insbesondere des NHE. Sie dienen zum Herstellen eines Medikament zur Behandlung oder Prophylaxe des zentralen Nervensystems, des Fettstoffwechsels, des Befalls durch Ektoparasiten, von Störungen der Gallenfunktion sowie der Verbesserung des Atemantriebes und werden deshalb zur Behandlung von Atmungszuständen bei folgenden klinischen Zuständen und Krankheiten herangezogen: Gestörter zentraler Atemantrieb (z.B. zentrale Schlafapnoen, plötzlicher Kindstod, postoperative Hypoxie), muskular-bedingte Atemstörungen, Atemstörungen nach Langzeitbeatmung, Atemstörungen bei Adaptation im Hochgebirge, obstruktive und gemischte Form der Schlafapnoen, akute und chronische Lungenkrankheiten mit Hypoxie und Hyperkapnie. Zusätzlich erhöhen die Verbindungen den Muskeltonus der oberen Atemwege, so dass das Schnarchen unterdrückt wird.

WO 03/053434 A1

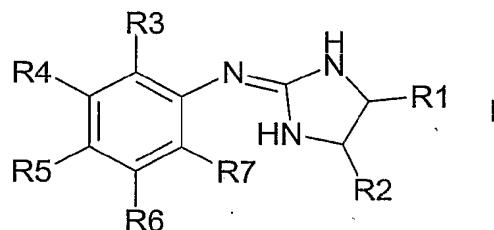


Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Beschreibung

Substituierte Imidazolidine, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Medikament oder Diagnostikum sowie sie enthaltendes Medikament

Die Erfindung betrifft substituierte Imidazolidine der Formel I,



worin bedeuten:

R1 und R2

unabhängig voneinander CN, (C₁-C₅)-Alkyl, (C₂-C₅)-Alkenyl, (C₂-C₅)-Alkinyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder (C₄-C₆)-Cycloalkenyl

wobei alle Kohlenstoffketten und -ringe unsubstituiert sind oder unabhängig voneinander substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen oder mit bis zu zwei Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus OH, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂ und OCH₃;

oder

R1 und R2

zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen fünf- bis achtgliedrigen gesättigten oder ungesättigten Kohlenstoffring,

wobei aber keine Doppelbindung zwischen den beiden Kohlenstoffatomen liegt, an die R1 und R2 gebunden sind und

wobei der Ring unsubstituiert ist oder durch 1 - 12 F-Atome oder bis zu zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus CH₃ und OCH₃ substituiert ist;

R3 F, Cl, Br, I, (C₁ -C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy, OPhenyl, CN, NO₂ oder NH₂;

wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit bis zu zwei Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus CH₃, F, Cl, Br, I, OH und OCH₃;

und

wobei die Kohlenstoffketten oder -ringe unsubstituiert sind oder substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen;

R4 bis R6

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy, CN, NO₂, NH₂, (C₁-C₄)-Alkylamino oder (C₁-C₄)-Dialkylamino;

wobei die Kohlenstoffketten oder -ringe unsubstituiert sind oder substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen;

R7 H, F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy, CN, NO₂ oder NH₂;

wobei die Kohlenstoffketten oder -ringe unsubstituiert sind oder substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salzen, sowie die Trifluoressigsäuresalze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R1 und R2

unabhängig voneinander (C₁-C₅)-Alkyl, (C₂-C₅)-Alkenyl, (C₂-C₅)-Alkinyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder (C₄-C₆)-Cycloalkenyl,

wobei alle Kohlenstoffketten und -ringe unsubstituiert sind oder unabhängig voneinander substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen oder mit bis zu zwei Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus NHCH₃, N(CH₃)₂ und OCH₃;

oder

R1 und R2

zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen fünf- bis achtgliedrigen gesättigten oder ungesättigten Kohlenstoffring,

wobei aber keine Doppelbindung zwischen den beiden Kohlenstoffatomen liegt, an die R1 und R2 gebunden sind und

wobei der Ring unsubstituiert ist oder durch 1 - 12 F-Atome oder bis zu zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus CH₃ und OCH₃ substituiert ist;

R3 F, Cl, Br, I, (C₁ -C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy, OPhenyl, CN, NO₂ oder NH₂;

wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit bis zu zwei Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus CH₃, F, Cl, Br, OH und OCH₃;

und

wobei die Kohlenstoffketten oder -ringe unsubstituiert sind oder substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen;

R4 bis R6

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CH₃, OH, OCH₃, CN, NO₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂;

wobei die Methylgruppen unsubstituiert sind oder substituiert sind mit 1 - 3 F-Atomen;

R7 H, F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy, CN, NO₂ oder NH₂;

wobei die Kohlenstoffketten oder -ringe unsubstituiert sind oder substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salzen, sowie die Trifluoressigsäuresalze.

Ganz besonders bevorzugt sind folgende Verbindungen der Formel I:

trans-(2-Chlor-6-trifluoromethyl-phenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-Hydrochlorid,

(S,S)-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz,

cis-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz,
(R,R)-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz,trans-(Octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-(2-phenoxy-phenyl)-amin-Hydrochlorid,
trans-(2,6-Dichlorphenyl)-(4,5-diisopropyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Hydrochlorid,
trans-(2,6-Dichlorphenyl)-(4,5-dicyclopropyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz,cis-(2,6-Dichlorphenyl)-(4,5-dicyclopropyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Hydrochlorid,
trans-(2,6-Dichloro-phenyl)-(4,5-diethyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Hydrochlorid,
(2,6-Dichloro-phenyl)-(4,5-dimethyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Salpetersäuresalz,
trans-(2,6-Dichloro-phenyl)-(hexahydro-cyclopentaimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz.

Ganz außerordentlich besonders bevorzugt sind folgende Verbindungen der Formel I:
(S,S)-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz,
cis-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz,
(R,R)-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz,
trans-(2,6-Dichlorphenyl)-(4,5-diisopropyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Hydrochlorid,trans-(2,6-Dichlorphenyl)-(4,5-dicyclopropyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz,cis-(2,6-Dichlorphenyl)-(4,5-dicyclopropyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Hydrochlorid,trans-(2,6-Dichloro-phenyl)-(4,5-diethyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Hydrochlorid,(2,6-Dichloro-phenyl)-(4,5-dimethyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Salpetersäuresalz,
trans-(2,6-Dichloro-phenyl)-(hexahydro-cyclopentaimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz.

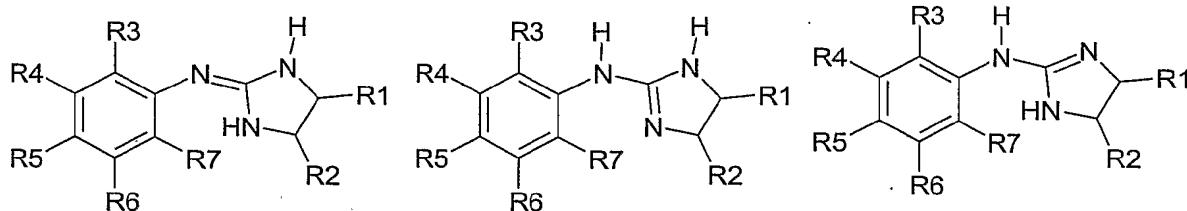
Als Säureadditionssalze kommen dabei Salze aller pharmakologisch verträglichen Säuren in Frage, beispielsweise Halogenide, insbesondere Hydrochloride, Lactate,

Sulfate, Citrate, Tartrate, Acetate, Phosphate, Methylsulfonate, p-Toluolsulfonate, Adipinate, Fumarate, Gluconate, Glutamate, Glycerolphosphate, Maleinate und Pamoate. Diese Gruppe entspricht auch den physiologisch akzeptablen Anionen; aber auch Trifluoracetate.

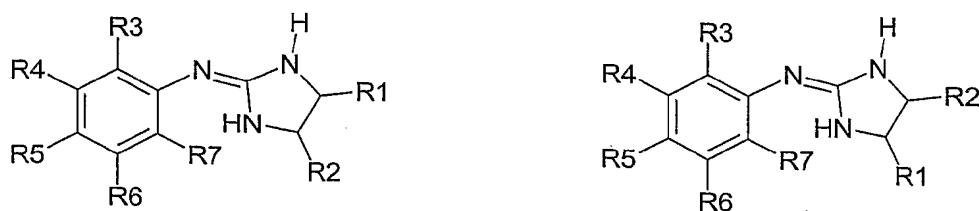
Enthalten die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese sowohl S als auch R konfiguriert sein. Die Verbindungen können als optische Isomere, als Diastereomere, als Racemate oder als Gemische derselben vorliegen.

Die Verbindungen der Formel I können weiterhin als Tautomere oder als Gemisch tautomerer Strukturen vorliegen.

Dabei ist vor allem an folgende Tautomere gedacht:

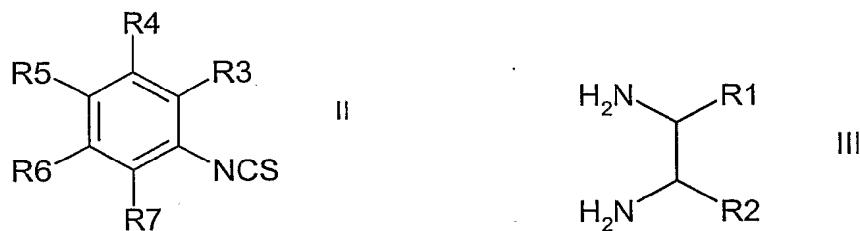


Sind R1 und R2 verschieden und verfügt die Stickstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung über ausreichende konfigurative Stabilität, so kommen auch noch zwei Doppelbindungsisomere in Betracht:



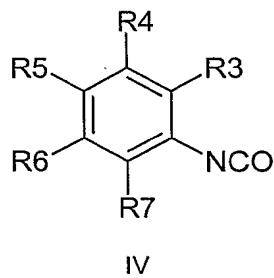
Die bezeichneten Kohlenstoffreste bzw. teilweise oder vollständig fluorierten oder substituierten Kohlenstoffreste können sowohl geradkettig als auch verzweigt vorliegen.

Beschrieben werden auch Methoden zur Herstellung der verwendeten Verbindungen. So lassen sich die durch Formel I beschriebenen Substanzen in dem Fachmann bekannter Weise aus den zugrundeliegenden Isothiocyanaten II und den entsprechenden Diaminen III herstellen.



Das hierbei intermediär gebildete Thioharnstoff-Derivat wird mittels Methyljodid (Synthesis, 1974, 41 – 42) oder Carbodiimid (Synthesis, 1977, 864 - 865) zum entsprechenden Imidazolidin I cyclisiert. Die hierbei verwendeten Isothiocyanate II können, falls nicht käuflich erhältlich, in literaturbekannter Weise aus den entsprechenden Anilinen durch dem Fachmann bekannte Methoden, z. B. durch Behandeln mit Thiophosgen (J. Med. Chem., 1975, 18, 90-99) oder Thiocarbonyldiimidazol (Justus Liebigs Ann. Chem., 1962, 657, 104) hergestellt werden.

Neben den oben beschriebenen Isothiocyanaten II lassen sich auch die Isocyanate IV erfolgreich mit Aminen vom Typ der Formel III zu Verbindungen der Formel I umsetzen. Dabei wird das intermediär gebildete Harnstoffderivat mit Phosphoroxychlorid zu den entsprechenden Imidazolidinen der Formel I cyclisiert.



Bei der vorliegenden Erfindung konnte überraschend gezeigt werden, dass die beschriebenen Verbindungen potente Inhibitoren des Natrium-/ Wasserstoff-Austauschers (NHE) darstellen, insbesondere des NHE3.

Die bisherigen uns bekannten NHE3-Inhibitoren leiten sich von Verbindungen des Acylguanidin-Typs (EP-OS 825 178, HOE 96/F226), Norbornylamin-Typs (DE 199 60 204.2-HMR 99 / L 073), 2-Guanidino-chinazolin-Typs (WO 01 79 186 A1 oder Benzamidin-Typs (WO 01 21582 A1, WO 01 72 742 A1) ab. Das ebenfalls als NHE3-Inhibitor beschriebene Squalamin (M. Donowitz et al. Am. J. Physiol. 276 (Cell Physiol. 45): C136 – C144) wirkt nicht unmittelbar wie die Verbindungen nach Formel I, sondern erreicht seine maximale Wirkstärke erst nach einer Stunde.

Das den hier beschriebenen Verbindungen ähnliche Clonidin ist als schwacher NHE-Inhibitor bekannt. Allerdings ist seine Wirkung auf den NHE3 der Ratte mit einer IC₅₀ von 620 µM äußerst moderat. Stattdessen weist es eine gewisse Selektivität für den NHE2 auf, an dem es eine IC₅₀ von 42 µM besitzt (J. Orlowski et al J. Biol. Chem. 268, 25536). Es ist daher eher als NHE2-Inhibitor zu bezeichnen. Neben der schwachen NHE-Wirkung besitzt das Clonidin eine hohe Affinität zum adrenergen alpha2-Rezeptor und Imidazolin I1-Rezeptor, wodurch eine starke blutdrucksenkende Wirkung vermittelt wird (Ernsberger et al Eur. J. Pharmacol. 134, 1, 1987). Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch gesteigerte NHE3-Aktivität und reduzierte I1- und alpha2-Aktivität aus.

Der NHE3 wird im Körper verschiedener Spezies bevorzugt in der Galle, dem Darm und in der Niere gefunden (Larry Fliegel et al, Biochem. Cell. Biol. 76: 735 - 741, 1998), ließ sich aber auch im Gehirn nachweisen (E. Ma et al. Neuroscience 79: 591 - 603).

Aufgrund dieser unerwarteten Eigenschaft eignen sich die Verbindungen der Formel I zur Behandlung von Krankheiten, die durch Sauerstoffmangel hervorgerufen werden. Die Verbindungen sind infolge ihrer pharmakologischen Eigenschaften als antiarrhythmische Arzneimittel mit cardioprotektiver Komponente zur Infarktprophylaxe

und der Infarktbehandlung sowie zur Behandlung der angina pectoris hervorragend geeignet, wobei sie auch präventiv die pathophysiologischen Vorgänge beim Entstehen ischämisch induzierter Schäden, insbesondere bei der Auslösung ischämisch induzierter Herzarrhythmien, inhibieren oder stark vermindern. Wegen ihrer schützenden Wirkungen gegen pathologische hypoxische und ischämische Situationen können die erfindungsgemäß Verbindungen der Formel I infolge Inhibition des zellulären Na^+/H^+ -Austauschmechanismus als Arzneimittel zur Behandlung aller akuten oder chronischen durch Ischämie ausgelösten Schäden oder dadurch primär oder sekundär induzierten Krankheiten verwendet werden. Dies betrifft ihre Verwendung als Arzneimittel für operative Eingriffe, z.B. bei Organ-Transplantationen, wobei die Verbindungen sowohl für den Schutz der Organe im Spender vor und während der Entnahme, zum Schutz entnommener Organe beispielsweise bei Behandlung mit oder deren Lagerung in physiologischen Badflüssigkeiten, wie auch bei der Überführung in den Empfängerorganismus verwendet werden können. Die Verbindungen sind ebenfalls wertvolle, protektiv wirkende Arzneimittel bei der Durchführung angioplastischer operativer Eingriffe beispielsweise am Herzen wie auch an peripheren Gefäßen. Entsprechend ihrer protektiven Wirkung gegen ischämisch induzierte Schäden sind die Verbindungen auch als Arzneimittel zur Behandlung von Ischämien des Nervensystems, insbesondere des ZNS, geeignet, wobei sie z.B. zur Behandlung des Schlaganfalls oder des Hirnödems geeignet sind. Darüber hinaus eignen sich die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formel I ebenfalls zur Behandlung von Formen des Schocks, wie beispielweise des allergischen, cardiogenen, hypovolämischen und des bakteriellen Schocks.

Weiterhin induzieren die Verbindungen eine Verbesserung des Atemantriebes und werden deshalb zur Behandlung von Atmungszuständen bei folgenden klinischen Zuständen und Krankheiten herangezogen: Gestörter zentraler Atemantrieb (z. B. zentrale Schlafapnoen, plötzlicher Kindstod, postoperative Hypoxie), muskulär-bedingte Atemstörungen, Atemstörungen nach Langzeitbeatmung, Atemstörungen bei Adaptation im Hochgebirge, obstruktive und gemischte Form der Schlafapnoen, akute und chronische Lungenkrankheiten mit Hypoxie und Hyperkapnie.

Zusätzlich erhöhen die Verbindungen den Muskeltonus der oberen Atemwege, so dass das Schnarchen unterdrückt wird.

Eine Kombination eines NHE-Inhibitors mit einem Carboanhydrase-Hemmer (z. B. Acetazolamid), wobei letzterer eine metabolische Azidose herbeiführt und dadurch bereits die Atmungstätigkeit steigert, erweist sich als vorteilhaft durch verstärkte Wirkung und verminderter Wirkstoffeinsatz.

Es hat sich gezeigt, dass die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen eine milde abführende Wirkung besitzen und demzufolge vorteilhaft als Abführmittel oder bei drohender Darmverstopfung verwendet werden können, wobei die Verhinderung der mit Verstopfungen im Darmbereich einhergehenden ischämischen Schäden besonders vorteilhaft ist.

Weiterhin besteht die Möglichkeit, der Gallenstein-Bildung vorzubeugen.

Darüber hinaus zeichnen sich die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formel I durch starke inhibierende Wirkung auf die Proliferationen von Zellen, beispielsweise der Fibroblasten- Zellproliferation und der Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen, aus. Deshalb kommen die Verbindungen der Formel I als wertvolle Therapeutika für Krankheiten in Frage, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, und können deshalb als Antiatherosklerotika, Mittel gegen diabetische Spätkomplikationen, Krebserkrankungen, fibrotische Erkrankungen wie Lungenfibrose, Leberfibrose oder Nierenfibrose, Organhypertrophien und -hyperplasien, insbesondere bei Prostatahyperplasie bzw. Prostatahypertrophie verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wirkungsvolle Inhibitoren des zellulären Natrium-Protonen-Antiporters (Na/H-Exchanger), der bei zahlreichen Erkrankungen (Essentielle Hypertonie, Atherosklerose, Diabetes usw.) auch in solchen Zellen erhöht ist, die Messungen leicht zugänglich sind, wie beispielsweise in Erythrozyten, Thrombocyten oder Leukozyten. Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen

eignen sich deshalb als hervorragende und einfache wissenschaftliche Werkzeuge, beispielsweise in ihrer Verwendung als Diagnostika zur Bestimmung und Unterscheidung bestimmter Formen der Hypertonie, aber auch der Atherosklerose, des Diabetes, proliferativer Erkrankungen usw. Darüber hinaus sind die Verbindungen der Formel I für die präventive Therapie zur Verhinderung der Genese des Bluthochdrucks, beispielweise der essentiellen Hypertonie, geeignet.

Es wurde außerdem gefunden, dass NHE-Inhibitoren eine günstige Beeinflussung der Serumlipoproteine zeigen. Es ist allgemein anerkannt, dass für die Entstehung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen, insbesondere der koronaren Herzkrankheit, zu hohe Blutfettwerte, sogenannte Hyperlipoproteinämien, einen wesentlichen Risikofaktor darstellen. Für die Prophylaxe und die Regression von atherosklerotischen Veränderungen kommt daher der Senkung erhöhter Serum-Lipoproteine eine außerordentliche Bedeutung zu. Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen können daher zur Prophylaxe und zur Regression von atherosklerotischen Veränderungen herangezogen werden, indem sie einen kausalen Risikofaktor ausschalten. Mit diesem Schutz der Gefäße gegen das Syndrom der endothelialen Dysfunktion sind Verbindungen der Formel I wertvolle Arzneimittel zur Prävention und zur Behandlung koronarer Gefäßspasmen, der Atherogenese und der Atherosklerose, der linksventrikulären Hypertrophie und der dilatierten Kardiomyopathie, und thrombotischer Erkrankungen.

Die genannten Verbindungen finden deshalb vorteilhaft Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Schlafapnoen und muskulär bedingter Atemstörungen; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung des Schnarchens; zur Herstellung eines Medikaments zur Blutdrucksenkung; zur Herstellung eines Medikaments mit abführender Wirkung zur Prävention und Behandlung intestinaler Verstopfungen; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Erkrankungen, die durch Ischämie und Reperfusion von zentralen und peripheren Organen ausgelöst werden wie das akute Nierenversagen, der Schlaganfall, endogene Schockzustände, Darmerkrankungen etc.; zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von

Hypercholesterinämie; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention der Atherogenese und der Atherosklerose; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Krankheiten, die durch erhöhte Cholesterinspiegel ausgelöst werden; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Krankheiten, die durch endotheliale Dysfunktion ausgelöst werden; zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung des Befalls durch Ektoparasiten; zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der genannten Leiden in Kombinationen mit blutdrucksenkenden Stoffen, bevorzugt mit Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorantagonisten. Eine Kombination eines NHE-Inhibitors der Formel I mit einem blutfettspiegelsenkenden Wirkstoff, bevorzugt mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (z. B. Lovastatin oder Pravastatin), wobei letzterer eine hypolipidämische Wirkung herbeiführt und dadurch die hypolipidämischen Eigenschaften des NHE-Inhibitors der Formel I steigert, erweist sich als günstige Kombination mit verstärkter Wirkung und verminderter Wirkstoffeinsatz.

Beansprucht wird die Gabe von Natrium-Protonen-Austausch-Hemmern der Formel I als neuartige Arzneimittel zur Senkung erhöhter Blutfettspiegel, sowie die Kombination von Natrium-Protonen-Austausch-Hemmern mit blutdrucksenkenden und/oder hypolipidämisch wirkenden Arzneimitteln.

Arzneimittel, die eine Verbindung I enthalten, können dabei oral, parenteral, intravenös, rektal oder durch Inhalation appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation von dem jeweiligen Erscheinungsbild der Erkrankung abhängig ist. Die Verbindungen I können dabei allein oder zusammen mit galenischen Hilfsstoffen zur Anwendung kommen, und zwar sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositorien-Grundlagen, Tablettenhilfsstoffen, und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer,

Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe verwendet werden.

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmittel vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wässrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z. B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die verwendeten aktiven Verbindungen, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z. B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z. B. Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z. B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des Wirkstoffes der Formel I in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittels, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel.

Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gew.-%.

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I und die Häufigkeit der Verabreichung hängen von der Wirkstärke und Wirkdauer der verwendeten Verbindungen ab; außerdem auch von Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Säugers.

Im Durchschnitt beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I bei einem etwa 75 kg schweren Patienten mindestens 0,001 mg/kg, vorzugsweise 0,1 mg/kg, bis höchstens 30 mg/kg, vorzugsweise 1 mg/kg Körpergewicht. Bei akuten Ausbrüchen der Krankheit, etwa unmittelbar nach Erleiden eines Herzinfarkts, können auch noch höhere und vor allem häufigere Dosierungen notwendig sein, z. B. bis zu 4 Einzeldosen pro Tag. Insbesondere bei i.v. Anwendung, etwa bei einem Infarktpatienten auf der Intensivstation können bis zu 200 mg/kg pro Tag notwendig werden.

Versuchsbeschreibungen und Beispiele:

Liste der verwendeten Abkürzungen:

Rt	Retentionszeit
TFA	Trifluoressigsäure
LCMS	Liquid Chromatography Mass Spectroscopy
MS	Mass Spectroscopy
Cl ⁺	Chemical Ionization, positive mode
ES ⁺	Electrospray, positive mode

Allgemeines:

Die im Folgenden angegebenen Retentionszeiten (Rt) beziehen sich auf LCMS-Messungen mit den folgenden Parametern:

Methode A:

stationäre Phase: Merck Purospher 3 μ 2 x 55 mm

mobile Phase: 95% H₂O (0,05% TFA) → 95% Acetonitril; 4 min; 95%
Acetonitril; 1,5 min → 5% Acetonitril; 1 min; 0,5 ml/min.

Methode B:

stationäre Phase: YMC J'sphereODS H80 2 x 33 mm

mobile Phase: 95% H₂O (0,05% TFA) → 95% Acetonitril; 2,3 min; 95%
Acetonitril; 1 min → 5% Acetonitril; 0,1 min; 1 ml/min.

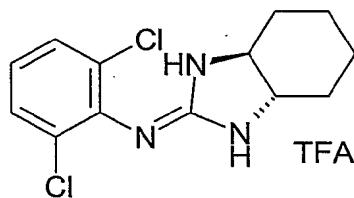
Die préparative HPLC wurde unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

stationäre Phase: Merck Purospher RP18 (10µM) 250 x 25 mm

mobile Phase: 90% H₂O (0,05% TFA) → 90% Acetonitril; 40 min; 25
ml/min

Handelt es sich um enantiomerenreine Verbindungen, so ist die Konfiguration und/oder das Vorzeichen der optischen Drehung angegeben. Fehlen diese Angaben, so handelt es sich um Racemate oder optisch nicht aktive Verbindungen.

Beispiel 1: (S,S)-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz



2,6-Dichlorphenyl-isothiocyanat (600 mg) und (1S,2S)-(+)-1,2-Diaminocyclohexan (336 mg) wurden in Toluol (30 ml) gelöst und 3h bei 70 °C gerührt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit Ether versetzt. Anschließend wurde der entstandene Thioharnstoff abgesaugt. Es wurden 840 mg des gewünschten Produkts isoliert.

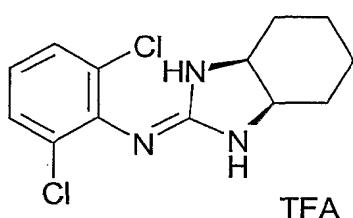
Ein Teil des so gewonnenen Thioharnstoffs (420 mg) wurde dann mit Toluol (15 ml) versetzt und kurz auf Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (226 mg) gelöst in Toluol (5 ml) zugetropft und das Gemisch 5

h bei 70°C gerührt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde der gebildete Niederschlag abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde dann über präparative HPLC gereinigt. Die sauberen Fraktionen wurden vereinigt, das Acetonitril am Rotationsverdampfer abgezogen und die wässrige Phase gefriergetrocknet. Es wurden 70 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

LCMS-Rt: 3,69 min, (A)

MS (ES⁺, M+H⁺): 284,2

Beispiel 2: *cis*-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz

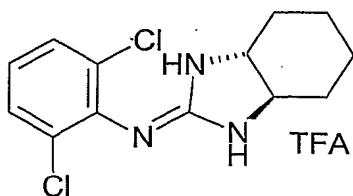


2,6-Dichlorphenyl-isothiocyanat (600 mg) und *cis*-1,2-Diaminocyclohexan (336 mg) wurden, wie in Beispiel 1 beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Von den im ersten Schritt erhaltenen 900 mg Thioharnstoff wurden im nächsten 454 mg weiter umgesetzt. Es wurden 112 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

LCMS-Rt: 3,65 min, (A)

MS (Cl⁺, M+H⁺): 284,1

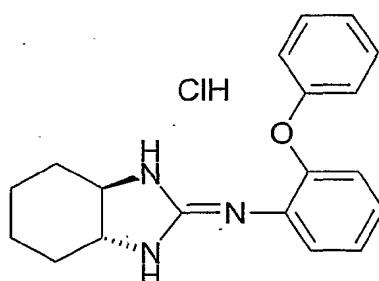
Beispiel 3: (R,R)-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz



2,6-Dichlorphenyl-isothiocyanat (50 mg) und (R,R)-(-)-1,2-Diaminocyclohexan (28 mg) wurden in Toluol (1,5 ml) vorgelegt und 15 min auf Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (76 mg) zugesetzt und weiter am Rückfluss gehalten. Nach Stehenlassen über Nacht wurde das Toluol abgezogen und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Da bei der ersten Reinigung nur verunreinigte Fraktionen erhalten wurden, wurde die Chromatographie mit einer anderen Säule (MN Nucleosil 100-5-C18 250 x 25 mm; Fluss 20 ml/min), aber ansonsten gleichen Bedingungen wiederholt. Die sauberer Fraktionen wurden vereinigt, das Acetonitril am Rotationsverdampfer abgezogen und die wässrige Phase gefriergetrocknet. Es wurden 10 mg der gewünschten Verbindung erhalten. LCMS-Rt: 3,70 min, (A)

MS (Cl⁺, M+H⁺): 284,0

Beispiel 4: trans-(Octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-(2-phenoxy-phenyl)-amin-Hydrochlorid



a) 2-Phenoxyphenylisothiocyanat

Zu einer Lösung aus 1,85 g (0,01 mol) 2-Phenoxyanilin in 50 ml THF gab man 1,96 g (0,011 mol) Thiocarbonyldiimidazol, rührte 4 Stunden bei Raumtemperatur und erhielt die Verbindung nach Abdestillieren des Lösungsmittels als braunes amorphes Produkt.

b) N-(trans-2-Aminocyclohexyl)-N'-(2-phenoxyphenyl)-thioharnstoff

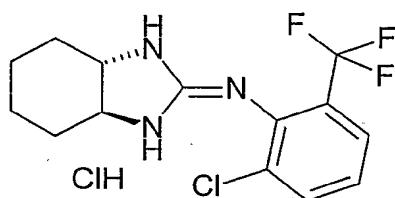
Eine Lösung von 0,8 g trans-1,2-Diaminocyclohexan in 30 ml THF wurde mit einer Lösung aus 1,6 g 2-Phenoxyphenylisothiocyanat in 10 ml THF versetzt und etwa 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels und

nachfolgender Säulenchromatografie an Kieselgel mit einem Gemisch aus 10 Teilen Ethylacetat, 5 Teilen n-Heptan, 5 Teilen Methylenechlorid, 5 Teilen Methanol und 1 Teil konzentrierter wässriger Ammoniak-Lösung erhielt man die gewünschter Verbindung als amorphes, öliges Produkt.

c) trans-(Octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-(2-phenoxy-phenyl)-amin-Hydrochlorid
 Eine Lösung von 1,03 g N-(trans-2-Aminocyclohexyl)-N'-(2-phenoxyphenyl)-thioharnstoff in 30 ml Ethanol versetzte man mit 3,4 g Methyliodid und hielt die Reaktionsmischung 5 Stunden am Rückfluss. Nach dem Stehenlassen über Nacht destillierte man das Lösungsmittel ab und behandelte den Rückstand mit Wasser und stellte anschließend mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung alkalisch. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit Ethylacetat und Verdampfen der organischen Extraktionsphase wurde der ölige Rückstand an Kieselgel mit einem Gemisch aus 10 Teilen Ethylacetat, 5 Teilen n-Heptan, 5 Teilen Methylenechlorid, 5 Teilen Methanol und 1 Teil konzentrierter wässriger Ammoniak-Lösung chromatografiert. Man erhielt ein öliges Produkt, das in Essigester gelöst und mit einer gesättigten Lösung von HCl-Gas in Diethylether sauer gestellt wurde. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde in Wasser gelöst und einer Gefriertrocknung unterworfen. Man erhielt 0,49 g eines Feststoffs vom Schmp. 110°C.

MS (ES⁺, M+H⁺): 308,2

Beispiel 5: trans-(2-Chlor-6-trifluoromethyl-phenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-Hydrochlorid



a) N-(trans-2-Aminocyclohexyl)-N'-(2-chlor-6-trifluoromethylphenyl)-harnstoff

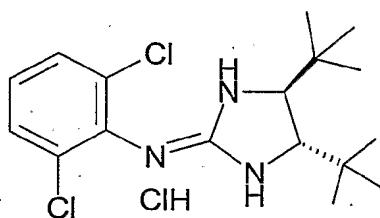
Eine Lösung von 1,6 g 2-Chlor-6-trifluormethylphenylisocyanat in 30 ml THF wurde mit einer Lösung aus 0,46 g trans-1,2-Diaminocyclohexan in 10 ml THF versetzt und etwa 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Stehenlassen über Nacht wurde das Lösungsmittel abdestilliert und 0,57 g der gewünschten Verbindung als halbfestes, gelbes Produkt erhalten.

b) trans-(2-Chlor-6-trifluoromethyl-phenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-Hydrochlorid

0,57 g N-(trans-2-Aminocyclohexyl)-N'-(2-chlor-6-trifluormethylphenyl)-harnstoff wurden in 20 ml Phosphoroxidchlorid (POCl₃) für 4-5 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Man destillierte das POCl₃ ab, versetzte den Rückstand mit Wasser und stellte mit 2N NaOH auf pH 7 – 8. Man extrahierte sodann mit Ethylacetat, destillierte das organische Lösungsmittel ab und chromatografierte den Rückstand an Kieselgel mit einem Gemisch aus 20 Teilen Ethylacetat, 10 Teilen n-Heptan und 3 Teilen Eisessig. Nach dem Abdestillieren des Elutionsmittels wurde der weiße feste Rückstand in wenig Ethylacetat gelöst und mit einer gesättigten Lösung von HCl-Gas in Diethylether sauer gestellt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Behandeln des Rückstands mit Diisopropylether erhielt man 0,4 g gewünschtes Produkt als Feststoff vom Schmp. 160 – 165 °C.

MS (Cl⁺, M+H⁺): 318,3

Beispiel 6: trans-(4,5-Di-tert-butyl-imidazolidin-2-ylidene)-(2,6-dichlorophenyl)-amin-Hydrochlorid



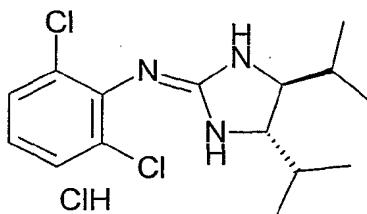
2,6-Dichlorophenyl-isothiocyanat (150 mg) und trans-2,2,5,5-Tetramethyl-hexan-3,4-diamin (127 mg) – analog Synthesis 1999, 2, 228; in racemischer Form – wurden in

Toluol (1,5 ml) vorgelegt und 15 min zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (126 mg), gelöst in 2 ml Toluol, zugesetzt und weiter am Rückfluss gehalten. Nach Stehenlassen über Nacht wurde das Toluol abgezogen und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Die sauberen Fraktionen wurden vereinigt, das Acetonitril am Rotationsverdampfer abgezogen, die wässrige Phase mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung neutralisiert und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigester-Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels und Einengen wurde der Rückstand mit Wasser aufgenommen, 2 normale Salzsäure zugegeben und gefriergetrocknet. Es wurden 111 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

LCMS-Rt: 4,43 min, (A)

MS (Cl⁺, M+H⁺): 342,2

Beispiel 7: trans-(2,6-Dichlorphenyl)-(4,5-diisopropyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Hydrochlorid



Trans-2,5-Dimethyl-hexan-3,4-diamin (226 mg) – analog Synthesis 1999, 2, 228; in racemischer Form – wurde in THF (2,5 ml) vorgelegt und 2,6-Dichlorphenyl-isothiocyanat portionsweise bei Raumtemperatur zugegeben (150, 80 und 40 mg-Portionen). Anschließend wurde N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (324 mg) zugesetzt und weiter bei Raumtemperatur gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch etwas N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugegeben. Nach Stehenlassen über Nacht wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Die sauberen Fraktionen wurden vereinigt, das Acetonitril am Rotationsverdampfer abgezogen, die wässrige Phase mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung neutralisiert und dreimal mit Essigester

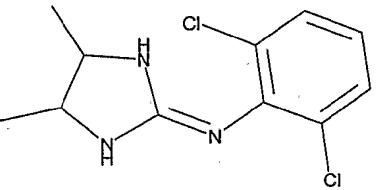
extrahiert. Die vereinigten Essigester-Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels und Einengen wurde der Rückstand mit Wasser aufgenommen, 2 normale Salzsäure zugegeben und gefriergetrocknet. Es wurden 220 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

LCMS-Rt: 1,93 min, (B)

MS (ES⁺, M+H⁺): 314,1

Die in nachfolgender Tabelle beschriebenen Verbindungen wurden entsprechend dem jeweils angegebenen Beispiel synthetisiert:

Beispiel		Salz	Analog Beispiel	MS [M+H ⁺]	LCMS-Rt [min]
8		TFA	7	309,0 (ES ⁺)	1,84 (B)
9		HCl	7	309,1 (ES ⁺)	1,87 (B)
10		HCl	7	286,1 (ES ⁺)	1,75 (B)
11		TFA	7	270,1 (ES ⁺)	1,56 (B)

12		HNO ₃			
----	---	------------------	--	--	--

Pharmakologische Daten:

Testbeschreibung:

In diesem Test wurde die Erholung des intrazellulären pHs (pH_i) nach einer Ansäuerung ermittelt, die bei funktionsfähigem NHE auch unter bicarbonatfreien Bedingungen einsetzt. Dazu wurde der pH_i mit dem pH-sensitiven Fluoreszenzfarbstoff BCECF (Calbiochem, eingesetzt wird die Vorstufe BCECF-AM) bestimmt. Die Zellen wurden zunächst mit BCECF beladen. Die BCECF-Fluoreszenz wurde in einem "Ratio Fluorescence Spectrometer" (Photon Technology International, South Brunswick, N.J., USA) bei Anregungswellenlängen von 505 und 440 nm und einer Emissionswellenlänge von 535 nm bestimmt und mittels Kalibrierungskurven in den pH_i umgerechnet. Die Zellen wurden bereits bei der BCECF-Beladung in NH₄Cl-Puffer (pH 7,4) inkubiert (NH₄Cl-Puffer: 115 mM NaCl, 20 mM NH₄Cl, 5 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgSO₄, 20 mM Hepes, 5 mM Glucose, 1 mg/ml BSA; mit 1 M NaOH wird ein pH von 7,4 eingestellt). Die intrazelluläre Ansäuerung wurde durch Zugabe von 975 µl eines NH₄Cl -freien Puffers (s. u.) zu 25 µl Aliquots der in NH₄Cl -Puffer inkubierten Zellen induziert. Die nachfolgende Geschwindigkeit der pH-Erholung wurde bei NHE1 zwei Minuten, bei NHE2 fünf Minuten und bei NHE3 drei Minuten registriert. Für die Berechnung der inhibitorischen Potenz der getesteten Substanzen wurden die Zellen zunächst in Puffern untersucht, bei denen eine vollständige bzw. überhaupt keine pH-Erholung stattfand. Zur vollständigen pH-Erholung (100%) wurden die Zellen in Na⁺-haltigem Puffer inkubiert (133,8 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,25 mM CaCl₂, 1,25 mM MgCl₂, 0,97 mM Na₂HPO₄, 0,23 mM NaH₂PO₄, 5 mM Hepes, 5 mM Glucose, mit 1 M NaOH wird ein pH von 7,0 eingestellt). Für die Bestimmung des 0%-

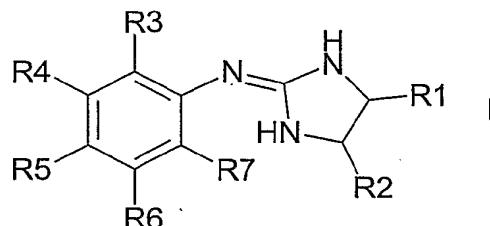
Wertes wurden die Zellen in einem Na^+ -freien Puffer inkubiert (133,8 mM Cholinchlorid, 4,7 mM KCl, 1,25 mM CaCl_2 , 1,25 mM MgCl_2 , 0,97 mM K_2HPO_4 , 0,23 mM KH_2PO_4 , 5 mM Hepes, 5 mM Glucose, mit 1 M KOH wird ein pH von 7,0 eingestellt). Die zu testenden Substanzen wurden in dem Na^+ -haltigem Puffer angesetzt. Die Erholung des intrazellulären pH's bei jeder getesteten Konzentration einer Substanz wurde in Prozent der maximalen Erholung ausgedrückt. Aus den Prozentwerten der pH-Erholung wurde mittels des Programms Sigma-Plot der IC-Wert der jeweiligen Substanz für die einzelnen NHE-Subtypen berechnet.

Ergebnisse:

Beispiel	IC ₅₀ [μM], (rNHE3)
5	19
7	1,1
12	~3

Patentansprüche

1. Imidazolidine der Formel



worin bedeuten:

R1 und R2

unabhängig voneinander CN, (C₁-C₅)-Alkyl, (C₂-C₅)-Alkenyl, (C₂-C₅)-Alkiny, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder (C₄-C₆)-Cycloalkenyl

wobei alle Kohlenstoffketten und -ringe unsubstituiert sind oder unabhängig voneinander substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen oder mit bis zu zwei Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus OH, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂ und OCH₃;

oder

R1 und R2

zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen fünf- bis achtgliedrigen gesättigten oder ungesättigten Kohlenstoffring,

wobei aber keine Doppelbindung zwischen den beiden Kohlenstoffatomen liegt, an die R1 und R2 gebunden sind und

wobei der Ring unsubstituiert ist oder durch 1 - 12 F-Atome oder bis zu zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus CH₃ und OCH₃ substituiert ist;

R3 F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy, OPhenyl, CN, NO₂ oder NH₂;

wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit bis zu zwei Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus CH₃, F, Cl, Br, I, OH und OCH₃;

und

wobei die Kohlenstoffketten oder -ringe unsubstituiert sind oder substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen;

R4 bis R6

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy, CN, NO₂, NH₂, (C₁-C₄)-Alkylamino oder (C₁-C₄)-Dialkylamino;

wobei die Kohlenstoffketten oder -ringe unsubstituiert sind oder substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen;

R7 H, F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy, CN, NO₂ oder NH₂;

wobei die Kohlenstoffketten oder -ringe unsubstituiert sind oder substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salzen, sowie die Trifluoressigsäuresalze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin bedeuten:

R1 und R2

unabhängig voneinander (C₁-C₅)-Alkyl, (C₂-C₅)-Alkenyl, (C₂-C₅)-Alkinyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder (C₄-C₆)-Cycloalkenyl,

wobei alle Kohlenstoffketten und -ringe unsubstituiert sind oder unabhängig voneinander substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen oder mit bis zu zwei Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus NHCH₃, N(CH₃)₂ und OCH₃;

oder

R1 und R2

zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen fünf- bis achtgliedrigen gesättigten oder ungesättigten Kohlenstoffring,

wobei aber keine Doppelbindung zwischen den beiden Kohlenstoffatomen liegt, an die R1 und R2 gebunden sind und

wobei der Ring unsubstituiert ist oder durch 1 - 12 F-Atome oder bis zu zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus CH₃ und OCH₃ substituiert ist;

R3 F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy, OPhenyl, CN, NO₂ oder NH₂;

wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit bis zu zwei Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus CH₃, F, Cl, Br, OH und OCH₃;

und

wobei die Kohlenstoffketten oder -ringe unsubstituiert sind oder substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen;

R4 bis R6

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CH₃, OH, OCH₃, CN, NO₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂;

wobei die Methylgruppen unsubstituiert sind oder substituiert sind mit 1 - 3 F-Atomen;

R7 H, F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy, CN, NO₂ oder NH₂;

wobei die Kohlenstoffketten oder -ringe unsubstituiert sind oder substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salzen, sowie die Trifluoressigsäuresalze.

3. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren Ansprüchen 1 und 2, welche sind:

trans-(2-Chlor-6-trifluoromethyl-phenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-Hydrochlorid,

(S,S)-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz,

cis-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz,

(R,R)-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz,
trans-(Octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-(2-phenoxy-phenyl)-amin-Hydrochlorid,
trans-(2,6-Dichlorphenyl)-(4,5-diisopropyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Hydrochlorid,
trans-(2,6-Dichlorphenyl)-(4,5-dicyclopropyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz,
cis-(2,6-Dichlorphenyl)-(4,5-dicyclopropyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Hydrochlorid,
trans-(2,6-Dichloro-phenyl)-(4,5-diethyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Hydrochlorid,
(2,6-Dichloro-phenyl)-(4,5-dimethyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Salpetersäuresalz,
trans-(2,6-Dichloro-phenyl)-(hexahydro-cyclopentaimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz,

4. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren Ansprüchen 1 bis 3, welche sind:

(S,S)-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz,
cis-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz,
(R,R)-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz,
trans-(2,6-Dichlorphenyl)-(4,5-diisopropyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Hydrochlorid,
trans-(2,6-Dichlorphenyl)-(4,5-dicyclopropyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz,
cis-(2,6-Dichlorphenyl)-(4,5-dicyclopropyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Hydrochlorid,
trans-(2,6-Dichloro-phenyl)-(4,5-diethyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Hydrochlorid,
(2,6-Dichloro-phenyl)-(4,5-dimethyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Salpetersäuresalz,
trans-(2,6-Dichloro-phenyl)-(hexahydro-cyclopentaimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz.

5. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Atemantriebs.

6. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Atemstörungen, insbesondere Schlaf-bedingten Atemstörungen wie Schlafapnoen.
7. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe des Schnarchens.
8. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder zur Prophylaxe von akuten und chronischen Nierenerkrankungen, besonders des akuten Nierenversagens und des chronischen Nierenversagens.
9. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen der Darmfunktion.
10. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen der Gallenfunktion.
11. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen des peripheren und zentralen Nervensystems und des Schlaganfalls.
12. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gliedmaßen.
13. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schockzuständen.
14. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zu Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen.

15. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen.
16. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt.
17. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Fettstoffwechsels.
18. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe des Befalls durch Ektoparasiten.
19. Heilmittel, enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/13921

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7	A61K31/4168	A61K31/4184	A61P11/00	A61P25/00	A61P33/14
	A61P43/00	C07D233/50	C07D235/02	C07D235/30	

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TURNER J R ET AL: "Transepithelial resistance can be regulated by the intestinal brush-border Na(+)/H(+) exchanger NHE3." AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. CELL PHYSIOLOGY. UNITED STATES DEC 2000, vol. 279, no. 6, December 2000 (2000-12), pages C1918-C1924, XP002233332 ISSN: 0363-6143 page C1921; table 1 -----	1-19
P, A	WO 02 46169 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 June 2002 (2002-06-13) the whole document -----	1-19

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 March 2003

Date of mailing of the international search report

19/03/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, J-C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/13921

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0246169	A 13-06-2002	DE 10060292 A1 AU 1913502 A WO 0246169 A1 US 2002132842 A1		20-06-2002 18-06-2002 13-06-2002 19-09-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/13921

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/4168 A61K31/4184 A61P11/00 A61P25/00 A61P33/14
A61P43/00 C07D233/50 C07D235/02 C07D235/30

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	TURNER J R ET AL: "Transepithelial resistance can be regulated by the intestinal brush-border Na(+)/H(+) exchanger NHE3." AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. CELL PHYSIOLOGY. UNITED STATES DEC 2000, Bd. 279, Nr. 6, Dezember 2000 (2000-12), Seiten C1918-C1924, XP002233332 ISSN: 0363-6143 Seite C1921; Tabelle 1 -----	1-19
P, A	WO 02 46169 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. Juni 2002 (2002-06-13) das ganze Dokument -----	1-19

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

I Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

4. März 2003

19/03/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Schmid, J-C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/13921

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0246169	A 13-06-2002	DE	10060292 A1	20-06-2002
		AU	1913502 A	18-06-2002
		WO	0246169 A1	13-06-2002
		US	2002132842 A1	19-09-2002